



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) EP 0 826 368 A1

(12) DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:
04.03.1998 Bulletin 1998/10

(21) Numéro de dépôt: 97401998.6

(22) Date de dépôt: 27.08.1997

(51) Int Cl.⁶: A61K 31/19, A61K 31/195,
A61K 31/12, A61K 31/165,
A61K 31/445, A61K 31/24,
A61K 31/63, A61K 31/38,
A61K 31/215, A61K 31/34,
A61K 31/235, A61K 31/455,
A61K 31/60
// A61K31/20

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE

(30) Priorité: 02.09.1996 FR 9610685

(71) Demandeur: CENTRE INTERNATIONAL DE
RECHERCHES
DERMATOLOGIQUES GALDERMA, (CIRD
GALDERMA)
06560 Valbonne (FR)

(72) Inventeurs:
• Vega, Barbara
06200 Nice (FR)

• Michel, Serge
06330 Roquefort Les Pins (FR)
• Ladoux, Annie
06000 Nice (FR)
• Frellin, Christian
06100 Nice (FR)

(74) Mandataire: Tezler Herman, Béatrice
L'OREAL,
Département Propriété Industrielle,
90, rue du Gal Roguet
92583 Clichy Cédex (FR)

(54) Utilisation de rétinoïdes pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les affections liées à une surexpression de VEGF

(57) La présente invention concerne l'utilisation de rétinoïdes, en particulier de rétinoïdes anti-AP-1 pour inhiber l'expression de VEGF. L'invention concerne éga-

lement l'utilisation des dits rétinoïdes pour traiter les affections liées à une surexpression de VEGF, notamment le psoriasis, le syndrome de Kaposi, les dermatoses bulleuses, les tumeurs, etc.

EP 0 826 368 A1

Description

La présente invention concerne l'utilisation de rétinoïdes, en particulier de rétinoïdes anti-AP-1 (Activator Protein-1) pour inhiber l'expression de VEGF. L'invention concerne également l'utilisation des dits rétinoïdes pour traiter les affections liées à une surexpression de VEGF, notamment le psoriasis, le syndrome de Kaposi, les dermatoses bulleuses, les tumeurs, les métastases, les angiomes, les rétinopathies diabétiques, le vieillissement photoinduit, les dermites d'irritation, l'eczéma, l'urticaire, l'hypersensibilité cutanée retardée, l'arthrite rhumatoïde ou l'allergie de contact.

VEGF, ou "Vascular Endothelial Growth Factor", est une glycoprotéine homodimérique de 34-36 kDa dont la séquence présente de l'ordre de 20 % d'identité avec les chaînes A et B du PDGF (TISCHER & al, J. Biol. Chem., 266, 1991, 11947-11954). La séquence d'ADN complémentaire de VEGF code pour un peptide signal qui lui permet d'être sécrété contrairement à FGF (Fibroblast Growth Factor) qui ne présente pas une telle séquence dans la structure de son gène. Les sites majeurs de production et les sites d'action étant différents, VEGF agit principalement sous un mode paracrine. La présence de VEGF a été retrouvée tant au niveau de nombreuses tumeurs que de tissus sains (SENGER D.L. & al, Cancer Metastasis Rev., 12, 1993, 303-324).

Dans la peau saine, l'expression de VEGF peut être augmentée à la suite d'une blessure (Brown L.F. & al, J. Exp. Med., 176, 1992, 1375-1379). La surexpression de VEGF a également été montrée dans de nombreuses affections de la peau associées à une hyperprolifération vasculaire et/ou à des modifications vasculaires, comme dans les plaques de psoriasis (DETMAR M. & al, J. Exp. Med., 180, 1994, 1141-1146), dans le syndrome de Kaposi (WEINDEL K. & al, Biochem. Biophys. Res. Commun., 183, 1992, 1167-74) ou encore dans les dermatoses bulleuses (BROWN L.F. & al, J. Invest. Dermatol., 104, 1995, 744-749).

On sait, d'une manière générale, que l'acide rétinoïque tout-trans (all-trans retinoic acid) agit sur la différenciation et/ou la prolifération des cellules en interagissant avec des récepteurs nucléaires ou RARs (Retinoic Acid Receptors) contenus dans le noyau cellulaire. L'acide 9-cis rétinoïque interagit également avec les récepteurs RXRs (Récepteurs Rétinoïques X). De nombreux analogues synthétiques présentent une activité biologique analogue à celle de l'acide rétinoïque tout-trans ou de l'acide 9-cis-rétinoïque. Ils sont couramment dénommés "rétinoïdes". Parmi les rétinoïdes, on trouve plus particulièrement les agonistes RAR qui interagissent avec les récepteurs RARs. Il s'agit notamment de l'étrétinate ou de l'adapalène. Il existe, à ce jour, trois sous-types identifiés de récepteurs RAR appelés respectivement RAR- α , RAR- β et RAR- γ . Ces récepteurs, après fixation d'un ligand (i.e. l'acide rétinoïque tout-trans), interagissent avec la région promotrice de gènes régulés par l'acide rétinoïque au niveau d'éléments de réponses spécifiques (RARE).

Certains analogues peuvent se fixer et activer un sous-type de récepteur RAR (α , β ou γ) particulier. D'autres analogues, enfin, ne présentent aucune activité sélective particulière vis-à-vis de ces différents récepteurs. A cet égard, et par exemple, l'acide rétinoïque tout-trans active les RARs (ligand agoniste spécifique RARs), tous sous-types confondus.

De nombreux désordres et/ou affections dermatologiques peuvent être liés à une mauvaise régulation des récepteurs RARs. Ces désordres et/ou affections se traduisent le plus souvent par une composante inflammatoire, allergique et/ou immunologique. L'acide rétinoïque et les rétinoïdes comme l'étrétinate ou l'adapalène sont des médicaments employés pour le traitement de l'acné. L'acide rétinoïque a également été décrit pour le traitement thérapeutique des signes du vieillissement cutané, qu'il soit chronologique ou photoinduit (US 4 888 342).

Certains rétinoïdes ont été décrits comme capables de réguler l'expression de gènes comme les kératines (TOMICANIC M. & al, J. Biol. Chem., 271, 1996, 1416-1423), ou de moduler l'activité du PDGF dans les fibroblastes psoriatiques (RAYNAUD F. & al, J. Invest. Dermatol., 96, 1991, 111-115). Certains rétinoïdes ont également été décrits comme présentant une activité anti-AP-1, c'est à dire inhibant l'activité de AP-1 (WO 95/33745). A ce jour, aucun effet des rétinoïdes sur l'expression de VEGF n'a été rapporté dans la littérature (voir par exemple HARADA & al, J. Clin. Invest., 93, 1993, 2490-2496).

On a maintenant pu montrer que les rétinoïdes, plus particulièrement les rétinoïdes présentant une activité anti-AP-1, inhibent l'expression de VEGF dans les kératinocytes.

La présente invention concerne donc l'utilisation d'au moins un rétinoïde présentant une activité anti-AP-1 pour inhiber l'expression de VEGF in vitro.

La présente invention concerne également l'utilisation d'au moins un rétinoïde présentant une activité anti-AP-1 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des affections liées à une surexpression de VEGF. Ces affections peuvent concerner différents organes ou tissus, et peuvent être notamment cutanées ou oculaires. Il s'agit en particulier du psoriasis, du syndrome de Kaposi, des dermatoses bulleuses, des tumeurs, des métastases, des angiomes, des rétinopathies diabétiques, du vieillissement photoinduit, des dermites d'irritation, de l'eczéma, de l'urticaire, de l'hypersensibilité cutanée retardée, de l'arthrite rhumatoïde ou de l'allergie de contact.

Enfin, la présente invention concerne une méthode de traitement des affections liées à une surexpression de VEGF, dans laquelle on administre une quantité appropriée de rétinoïde présentant une activité anti-AP-1, suffisante

pour inhiber l'expression de VEGF dans le tissu ou l'organe affectés par une surexpression de VEGF.

Par rétinol, on entend selon l'invention tous les composés présentant un profil d'activité biologique analogue à celui de l'acide rétinolique *tout-trans* ou de l'acide 9-cis-rétinoïque, ces composés peuvent moduler l'expression des gènes par le biais des récepteurs de la famille de l'acide rétinolique, tels que les RARs et RXRs. Ainsi, les rétinolides selon l'invention peuvent donc présenter une activité dans le test de différenciation des cellules (F9) de tératocarcinome embryonnaire de souris (Cancer Research 43, p. 5268, 1983) et/ou dans le test d'inhibition de l'ornithine décarboxylase après induction par le TPA chez la souris (Cancer Research 38, p. 793-801, 1978). Ces tests montrent les activités de ces composés respectivement dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire. Dans le test de différenciation des cellules (F9), il est possible d'évaluer une activité agoniste RARs, comme une activité antagoniste aux récepteurs de l'acide rétinolique. En effet, un antagoniste est inactif lorsqu'il est seul dans ce test, mais inhibe partiellement ou totalement l'effet produit par un rétinolide agoniste sur la morphologie et sur la sécrétion de l'activateur plasminogène. Ces composés peuvent donc présenter également une activité dans un test qui consiste à identifier des molécules antagonistes des RARs, tel que décrit dans la demande de brevet européen n° 0749755 déposée par la Demanderesse. D'autres rétinolides selon l'invention peuvent se lier aux récepteurs RXRs, certains possédant une activité agoniste, d'autres une activité antagoniste. Les propriétés de binding et de transactivation comme agoniste ou antagoniste aux récepteurs RXRs sont déterminées par des méthodes connues dans l'art, comme par exemple : MARTIN. B et al, Skin Pharmacol., 1992, 5, 57-65 ; CAVEY. M. T. et al, Anal. Biochem., 1990, 186, 19-23 ; LEVIN et al, Nature 1992, 355, 359-61 ; ALLENBY et al, Proc. Natl. Acad. Sci., 1993, 90, 30-4 ; ALLENBY et al, J. Biol. Chem., 1994, 269, 16689-95.

De préférence, on utilise des rétinolides agonistes des RARs ou agonistes des RXRs. De manière encore plus préférentielle, on utilise les rétinolides agonistes des RARs.

Les rétinolides selon l'invention présentent également une activité anti-AP-1. Cette activité anti-AP-1 peut être mise en évidence selon les méthodes décrites dans la littérature, notamment la méthode décrite dans la demande de brevet WO 95/33745. L'activité anti-AP-1 d'un composé peut donc être évaluée par des expériences de transactivation dans des cellules, telles les cellules Hela, en utilisant une partie du promoteur de la collagénase cloné en amont de la chloramphénicol acétyl transférase, soit sans co-transfection, en n'utilisant donc que les récepteurs endogènes, soit par co-transfection avec un récepteur d'expression codant pour des récepteurs RARs..

Parmi les rétinolides anti-AP-1, on peut citer les rétinolides décrits dans la demande de brevet WO 95/33745, ou encore ceux décrits notamment dans les demandes de brevets ou brevets EP 170 105, EP 199 636, EP 210 118, EP 210 929, EP 292 348, EP 409 729, EP 514 264, EP 514 269, EP 552 282, EP 568 898, EP 584 191, EP 658 553, EP 661 258, EP 679 630, EP 679 631, FR 2 677 020, FR 2 713 637, FR 2 713 635, FR 2 713 640, FR 2 719 044, FR 2 725 205, FR 2 726 274, FR 2 729 664, FR 2 731 706, FR 2 744 452, FR 2 746 101, FR 2 746 098 ou DE 28 19 213.

Parmi les rétinolides anti-AP-1, on peut notamment citer les composés suivants :

- Composé 1 : acide 4-[(5,6,7,8-tétrahydro -5,5,8,8-tétraméthyl -2-naphtyl) carboxamido] benzoïque.
- Composé 2 : acide 6-[3-(1-adamatyl) -4-méthoxyphényl] -2-naphtolique,
- Composé 3 : acide 6-[3-(1-adamatyl) -4-hydroxyphényl] -2-naphtolique,
- Composé 4 : acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro -5,5,8,8-tétraméthyl -2-anthracenyl) benzoïque.
- Composé 5 : acide 4-[1-hydroxy -(5,6,7,8-tétrahydro -5,5,8,8-tétraméthyl -2-naphtyl) -2-propynyl] benzoïque,
- Acide 4-[2-(3-Adamantan-1-yl-4-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethoxy]-2-hydroxy-benzoïque,
- 2-Hydroxy-4-[2-oxo-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-ethoxy]-benzaldehyde,
- 2-(3-Hydroxy-4-methyl-phenoxyl)-1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-ethanone,
- N-Ethyl-2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-ethoxy]-benzamide,
- 2-[3-Hydroxy-4-(piperidine-1-carbonyl)-phenoxyl]-1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-ethanone,
- 3-tert-Butyl-4-methoxy-benzoic acid 4-(4-hydroxy-phenylcarbonyl)-benzyl ester, Methyl 4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphtyl)acetamido]phenyl sulfone,
- Acide 5-(E)-2-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-propenyl]-thiophene-3-carboxylique,
- Acide 4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yloxy)-benzoïque,
- Acide 6-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-anthracene-2-carbonyl)-naphtalene-2-carboxylique,
- Acide 4-(E)-2-(3-(1-methylcyclohexyl)-4-(6-tert-butoxycarbonylpentylloxy)phenyl) ethenyl]-benzoïque,
- Méthyl ester de l'acide 4-(4,4-dimethyl-thiochroman-6-ylethynyl)-2-hydroxy-benzoïque,
- Acide 2-Nonyloxy-4-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-anthracen-2-yl)-benzoïque,
- Acide 2-Hexyloxy-4-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-anthracen-2-yl)-benzoïque,
- Acide 3-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphtyl)(3-méthyl)-2H-1-benzofuran]-6-carboxylique,
- Acide 4-[6-méthoxyoxycarbonyl-7-(1-adamantyl)-2-naphtyl]benzoïque.
- Acide 4-[3-Adamantan-1-yl-4-(2-méthoxy-éthoxyméthoxy)-phényléthynyl]-2-hydroxy-benzoïque.
- Acide 3-méthyl-3-(1,2,3,4-tétrahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl)-2H-1-benzofuran-6-car-

boxylique,

Acide 3-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)(3-allyl)-2H-1-benzofuran]-6-carboxylique,

Acide 2-Chloro-4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalène-2-ylsulfanyl)-benzoïque,

Acide 4-[6-(4-hydroxycarbonylbenzyloxy)-7-(1-adamantyl)-2-naphtyl]benzoïque,

5 Acide 6-(3-Adamantan-1-yl-4-hydroxy-phenyl)-naphtalène-2-carboxylique,

Acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalène-2-yl)-phenyl]-acrylique,

Acide 6-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalène-2-ylsulfanyl)-nicotinique,

Acide 4-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]salicylique,

Acide 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalène-2-ylsulfanyl)-benzoïque,

10 Acide 2-Hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]-benzoïque.

De préférence, on utilise les composés choisis parmi les composés 1 à 5 indiqués ci-dessus.

Les médicaments utiles selon l'invention peuvent se présenter sous forme de compositions pharmaceutiques, en particulier dermatologiques.

15 Les compositions pharmaceutiques comprenant une quantité appropriée d'au moins un rétinoloïde présentant une activité anti-AP-1 comprend un support pharmaceutiquement acceptable et compatible avec le mode d'administration retenu.

La quantité appropriée dépendant bien entendu du traitement désiré et de la nature du composé choisi est donc déterminée par l'homme du métier.

20 L'administration des composés selon l'invention peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire.

Par voie entérale, la composition, plus particulièrement la composition pharmaceutique, peut se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou de nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, la composition, plus particulièrement la composition pharmaceutique, peut se présenter sous forme de solutions ou de suspensions pour perfusion ou pour injection.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,01 mg/kg à 100 mg/kg en poids corporel, et ceci à raison de 1 à 3 prises.

Par voie topique, la composition est une composition dermatologique, plus particulièrement destinée au traitement de la peau et des muqueuses et peut alors se présenter sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de sprays, de lotions, de suspensions ou de shampooings. Il peut également se présenter sous forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Cette composition par voie topique peut par ailleurs se présenter soit sous forme anhydre, soit sous une forme aqueuse.

35 Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres, des pommades ou des gels.

Cette composition à usage topique ou oculaire contient au moins un rétinoloïde tel que défini ci-dessus à une concentration de préférence comprise entre 0,001% et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

La composition selon l'invention peut en outre contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs, et notamment : des agents mouillants; des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique; des émouillants; des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone, et ses dérivés ou bien encore l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels ou leurs dérivés, ou le peroxyde de benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, la clindamycine et ses esters, les tétracyclines; des agents antifongiques tels que le kétoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3; des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment, le β -carotène; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés; et enfin les acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-triynoïque, leurs esters et amides.

La composition peut également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, les agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des antioxydants, tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

L'inhibition de l'expression de VEGF a été démontrée pour différents rétinoloïdes par l'étude de l'expression des ARNm de VEGF dans les kératinocytes humains normaux en culture.

Le protocole expérimental et la méthode de détermination de l'expression de VEGF étaient les suivants:

55

Culture des kératinocytes

Les cellules ont été isolées à partir de plasties mammaires et ont étéensemencées à partir d'un stock congelé au

premier passage dans le milieu "Kératinocyte Basal Medium" (KBM, Promocell). Les facteurs de croissance suivants sont présents dans le milieu de culture: extrait pituitaire bovin 0,4 % (v/v), "epidermal growth factor" 10 ng/ml et insuline 5 µg/ml. Quand 80 % de la confluence est atteinte, le milieu de culture est changé et les composés dilués dans le DMSO sont ajoutés pendant 4 heures. Le contrôle est réalisé par addition de DMSO.

Expression de VEGF

Les kératinocytes sont récupérés, puis les ARN totaux sont extraits. Un Northern blot est ensuite réalisé avec les différents échantillons d'ARN. La sonde spécifique VEGF utilisée est la séquence codante de la forme VEGF 165. La GAPDH (Glyceraldéhyde Phosphate Deshydrogénase) a été utilisée comme référence car son expression ne varie pas en fonction des différents traitements.

L'expression de VEGF a donc été calculée par le rapport VEGF/GAPDH.

Les résultats obtenus pour différents rétinoïdes sur l'expression de l'ARNm de VEGF dans les kératinocytes humains normaux (KHN) sont reportés dans le tableau ci-après.

Composé	Concentration	Expression de VEGF
Contrôle	10 ⁻⁶ M	100 %
AR	10 ⁻⁶ M	70 %
1	10 ⁻⁸ M	60 %
2	10 ⁻⁸ M	58 %
3	10 ⁻⁷ M	66 %
4	10 ⁻⁸ M	76 %
AR = acide rétinoïque tout-trans		

L'activité du composé 5, rétinoïde anti-AP-1 spécifique, a été comparée à celle de la dexaméthasone, corticoïde utilisé dans le traitement du psoriasis, sur des KHN cultivés comme ci-dessus, le complexe AP-1 étant activé par l'addition de 10⁻⁷ M de TPA pendant 4 heures d'incubation.

Composé	Concentration	Expression de VEGF
Contrôle (sans TPA)	-	100 %
TPA	-	260 %
TPA + composé 5	10 ⁻⁷ M	169 %
TPA + dexaméthasone	10 ⁻⁶ M	120 %

Revendications

- Utilisation d'au moins un rétinoïde présentant une activité anti-AP-1 pour inhiber l'expression de VEGF in vitro.
- Utilisation d'au moins un rétinoïde présentant une activité anti-AP-1 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des affections liées à une surexpression de VEGF.
- Utilisation selon la revendication 2, caractérisé en ce que le médicament est destiné au traitement des affections cutanées ou oculaires.
- Utilisation selon l'une des revendications 2 ou 3, caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement du psoriasis, du syndrome de Kaposi, des dermatoses bulleuses, des tumeurs, des métastases, des angiomes, des rétinopathies diabétiques, du vieillissement photoinduit, des dermites d'irritation, de l'eczéma, de l'urticaire, de l'hypersensibilité cutanée retardée, de l'arthrite rhumatoïde ou de l'allergie de contact.
- Utilisation selon l'une des revendications 2 à 4, caractérisée en ce que le médicament se présente sous forme d'une composition pharmaceutique.

6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est appropriée pour une administration par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire.
7. Utilisation selon l'une des revendications 5 ou 6, caractérisée en ce que la composition est une composition dermatologique.
8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que la concentration en rétinoïde est comprise entre 0,001% et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.
9. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que les sont choisis parmi les composés suivants:

- Acide 4-[(5,6,7,8-tétrahydro -5,5,8,8-tétraméthyl -2-naphtyl) carboxamido] benzoïque,
 Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtoïque,
 Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl]-2-naphtoïque,
 Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro -5,5,8,8-tétraméthyl -2-anthracenyl) benzoïque,
 Acide 4-[-1-hydroxy -(5,6,7,8-tétrahydro -5,5,8,8-tétraméthyl -2-naphtyl) -2-propynyl] benzoïque,
 Acide 4-[2-(3-Adamantan-1-yl-4-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethoxy]-2-hydroxy-benzoïque,
 2-Hydroxy-4-[2-oxo-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-ethoxy]-benzaldehyde,
 2-(3-Hydroxy-4-methyl-phenoxy)-1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-ethanone,
 N-Ethyl-2-hydroxy-4-[2-hydroxy-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-ethoxy]-benzamide,
 2-[3-Hydroxy-4-(piperidine-1-carbonyl)-phenoxy]-1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-ethanone,
 3-tert-Butyl-4-methoxy-benzoic acid 4-(4-hydroxy-phenylcarbamoyl)-benzyl ester,
 Methyl 4-[2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphtyl)acetamido]phenyl sulfone,
 Acide 5-[(E)-2-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)propenyl]-thiophene-3-carboxylique,
 Acide 4-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yloxy)-benzoïque,
 Acide 6-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-anthracene-2-carbonyl)-naphtalene-2-carboxylique,
 Acide 4-[(E)-2-(3-(1-methylcyclohexyl)4-(6-tert-butoxycarbonylpentyloxy)phenyl) ethenyl]-benzoïque,
 Méthyl ester de l'acide 4-(4,4-diméthyl-thiochroman-6-ylethynyl)-2-hydroxy-benzoïque,
 Acide 2-Nonyloxy-4-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-anthracen-2-yl)-benzoïque,
 Acide 2-Hexyloxy-4-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-anthracen-2-yl)-benzoïque,
 Acide 3-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphtyl)(3-méthyl)-2H-1-benzofuran]-6-carboxylique,
 Acide 4-[6-methyloxycarbonyl-7-(1-adamantyl)-2-naphtyl]benzoïque,
 Acide 4-[3-Adamantan-1-yl-4-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-phenylethynyl]-2-hydroxy-benzoïque,
 Acide 3-méthyl-3-(1,2,3,4-tetrahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-methanodibenzofuran-8-yl)-2H-1-benzofuran-6-carboxylique,
 Acide 3-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphtyl)(3-allyl)-2H-1-benzofuran]-6-carboxylique,
 Acide 2-Chloro-4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-ylsulfanyl)-benzoïque,
 Acide 4-[6-(4-hydroxycarbonylbenzyloxy)-7-(1-adamantyl)-2-naphtyl]benzoïque,
 Acide 6-(3-Adamantan-1-yl-4-hydroxy-phenyl)-naphtalene-2-carboxylique,
 Acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-phényl]-acrylique,
 Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-ylsulfanyl)-nicotinique,
 Acide 4-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]salicylique,
 Acide 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-ylsulfanyl)benzoïque,
 Acide 2-Hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]-benzoïque.

10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que les composés sont choisis parmi les composés suivants:

- Acide 4-[(5,6,7,8-tétrahydro -5,5,8,8-tétraméthyl -2-naphtyl) carboxamido] benzoïque,
 Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtoïque,
 Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl]-2-naphtoïque,
 Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro -5,5,8,8-tétraméthyl -2-anthracenyl) benzoïque,
 Acide 4-[-1-hydroxy -(5,6,7,8-tétrahydro -5,5,8,8-tétraméthyl -2-naphtyl) -2-propynyl] benzoïque.

EP 0 826 368 A1



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 97 40 1998

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
A,D	WO 95 33745 A (STANFORD RES INST INT ;JOLLA CANCER RES FOUND (US)) 14 décembre 1995 * le document en entier *	1-10	A61K31/19 A61K31/195 A61K31/12 A61K31/165 A61K31/445
A	WO 96 23498 A (UNIV JOHNS HOPKINS MED ;CAMPOCHIARO PETER A (US); WHEELER LARRY A) 8 août 1996 * le document en entier, surtout page 17 lignes 14-15 *	1-10	A61K31/24 A61K31/63 A61K31/38 A61K31/215 A61K31/34 A61K31/235
A	EP 0 698 392 A (OREAL) 28 février 1996 * résumé, page 6 lignes 50-57, page 7, lignes 1-10 *	4-8,10	A61K31/455 A61K31/60 //A61K31/20
A	TEICHER: "Angiogenesis and cancer metastases : therapeutic approaches" CRIT. REV. ONCOL. HEMATOL., vol. 20, no. 1-2, août 1995, pages 9-39, XP000673694 * page 21, colonne de gauche * * page 19 * * page 11, colonne de gauche *	1-5	
A	KOLCH ET AL.: "Regulation of the expression of the VEGF/VPS and its receptors : role in tumor angiogenesis" BREAST CANCER RES. TREAT., vol. 36, no. 2, 1995, pages 139-155, XP000673559 * le document en entier *	1-9	
A	KROWN: "AIDS-related Kaposi's sarcoma : clinical aspects" PROC. ANNU. MEET. ASSOC. CANCER RES., vol. 35, 1994, pages 659-660, XP000673691 * le document en entier *	1-5	
-/--			
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche		Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
LA HAYE		31 octobre 1997	Gac, G
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document interne</p> <p>T : thèse ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EP 0 826 368 A1 (PCT/FR97/00001)



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 97 40 1998

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (InCL.6)
A	TALLMAN ET AL.: "New insights into the pathogenesis of coagulation dysfunction in acute promyelocytic leukemia" LEUK. LYMPHOMA, vol. 11, no. 1-2, septembre 1993, pages 27-36, XP000673689 * le document en entier, surtout abrégé, page 30 colonne de droite et page 31 *	1-9	
A,D	HARADA ET AL.: "Induction of vascular endothelial growth factor expression by prostaglandin E2 and E1 in osteoblasts" J. CLIN. INVEST., vol. 93, no. 6, juin 1994, pages 2490-2496, XP000670191 * page 2494; figure 8 * * page 2493, colonne de droite * * page 2491, colonne de droite *	1,2,9	
A,D	RAYNAUD ET AL.: "Effect of retinoic acid on platelet-derived growth factor (PDGF) bioactivity and type-B PDGF receptors in normal and psoriatic human fibroblasts" J. INVEST. DERMATOL., vol. 96, no. 1, janvier 1991, pages 111-115, XP000670192 * le document en entier *	1-5	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (InCL.6)
A	WD 92 13063 A (ONCOGENE SCIENCE INC) 6 août 1992 * abrégé * * page 31, lignes 12-16, 26-30 * * page 9, ligne 22 - ligne 30 *	1,2,5	
-/--			
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche		Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
LA HAYE		31 octobre 1997	Gac, G
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons b : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

2011-11-15 15:03:12 103-102-104-101-102

Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 97 40 1998

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (InCl.6)
A	NAGPAL S ET AL: "SEPARATION OF TRANSACTIVATION AND API ANTAGONISM FUNCTIONS OF RETINOIC ACID RECEPTOR ALPHA" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 270, no. 2, 13 janvier 1995, pages 923-927, XP000579767 * le document en entier * -----	1,2	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (InCl.6)
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'établissement de la recherche 31 octobre 1997	Examineur Gac, G
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non écrite P : document intermédiaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>..... & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

1251201, 1251202, 1251203, 1251204, 1251205, 1251206, 1251207, 1251208, 1251209, 1251210, 1251211, 1251212, 1251213, 1251214, 1251215, 1251216, 1251217, 1251218, 1251219, 1251220, 1251221, 1251222, 1251223, 1251224, 1251225, 1251226, 1251227, 1251228, 1251229, 1251230, 1251231, 1251232, 1251233, 1251234, 1251235, 1251236, 1251237, 1251238, 1251239, 1251240, 1251241, 1251242, 1251243, 1251244, 1251245, 1251246, 1251247, 1251248, 1251249, 1251250, 1251251, 1251252, 1251253, 1251254, 1251255, 1251256, 1251257, 1251258, 1251259, 1251260, 1251261, 1251262, 1251263, 1251264, 1251265, 1251266, 1251267, 1251268, 1251269, 1251270, 1251271, 1251272, 1251273, 1251274, 1251275, 1251276, 1251277, 1251278, 1251279, 1251280, 1251281, 1251282, 1251283, 1251284, 1251285, 1251286, 1251287, 1251288, 1251289, 1251290, 1251291, 1251292, 1251293, 1251294, 1251295, 1251296, 1251297, 1251298, 1251299, 1251300, 1251301, 1251302, 1251303, 1251304, 1251305, 1251306, 1251307, 1251308, 1251309, 1251310, 1251311, 1251312, 1251313, 1251314, 1251315, 1251316, 1251317, 1251318, 1251319, 1251320, 1251321, 1251322, 1251323, 1251324, 1251325, 1251326, 1251327, 1251328, 1251329, 1251330, 1251331, 1251332, 1251333, 1251334, 1251335, 1251336, 1251337, 1251338, 1251339, 1251340, 1251341, 1251342, 1251343, 1251344, 1251345, 1251346, 1251347, 1251348, 1251349, 1251350, 1251351, 1251352, 1251353, 1251354, 1251355, 1251356, 1251357, 1251358, 1251359, 1251360, 1251361, 1251362, 1251363, 1251364, 1251365, 1251366, 1251367, 1251368, 1251369, 1251370, 1251371, 1251372, 1251373, 1251374, 1251375, 1251376, 1251377, 1251378, 1251379, 1251380, 1251381, 1251382, 1251383, 1251384, 1251385, 1251386, 1251387, 1251388, 1251389, 1251390, 1251391, 1251392, 1251393, 1251394, 1251395, 1251396, 1251397, 1251398, 1251399, 1251400, 1251401, 1251402, 1251403, 1251404, 1251405, 1251406, 1251407, 1251408, 1251409, 1251410, 1251411, 1251412, 1251413, 1251414, 1251415, 1251416, 1251417, 1251418, 1251419, 1251420, 1251421, 1251422, 1251423, 1251424, 1251425, 1251426, 1251427, 1251428, 1251429, 1251430, 1251431, 1251432, 1251433, 1251434, 1251435, 1251436, 1251437, 1251438, 1251439, 1251440, 1251441, 1251442, 1251443, 1251444, 1251445, 1251446, 1251447, 1251448, 1251449, 1251450, 1251451, 1251452, 1251453, 1251454, 1251455, 1251456, 1251457, 1251458, 1251459, 1251460, 1251461, 1251462, 1251463, 1251464, 1251465, 1251466, 1251467, 1251468, 1251469, 1251470, 1251471, 1251472, 1251473, 1251474, 1251475, 1251476, 1251477, 1251478, 1251479, 1251480, 1251481, 1251482, 1251483, 1251484, 1251485, 1251486, 1251487, 1251488, 1251489, 1251490, 1251491, 1251492, 1251493, 1251494, 1251495, 1251496, 1251497, 1251498, 1251499, 1251500, 1251501, 1251502, 1251503, 1251504, 1251505, 1251506, 1251507, 1251508, 1251509, 1251510, 1251511, 1251512, 1251513, 1251514, 1251515, 1251516, 1251517, 1251518, 1251519, 1251520, 1251521, 1251522, 1251523, 1251524, 1251525, 1251526, 1251527, 1251528, 1251529, 1251530, 1251531, 1251532, 1251533, 1251534, 1251535, 1251536, 1251537, 1251538, 1251539, 1251540, 1251541, 1251542, 1251543, 1251544, 1251545, 1251546, 1251547, 1251548, 1251549, 1251550, 1251551, 1251552, 1251553, 1251554, 1251555, 1251556, 1251557, 1251558, 1251559, 1251560, 1251561, 1251562, 1251563, 1251564, 1251565, 1251566, 1251567, 1251568, 1251569, 1251570, 1251571, 1251572, 1251573, 1251574, 1251575, 1251576, 1251577, 1251578, 1251579, 1251580, 1251581, 1251582, 1251583, 1251584, 1251585, 1251586, 1251587, 1251588, 1251589, 1251590, 1251591, 1251592, 1251593, 1251594, 1251595, 1251596, 1251597, 1251598, 1251599, 1251600, 1251601, 1251602, 1251603, 1251604, 1251605, 1251606, 1251607, 1251608, 1251609, 1251610, 1251611, 1251612, 1251613, 1251614, 1251615, 1251616, 1251617, 1251618, 1251619, 1251620, 1251621, 1251622, 1251623, 1251624, 1251625, 1251626, 1251627, 1251628, 1251629, 1251630, 1251631, 1251632, 1251633, 1251634, 1251635, 1251636, 1251637, 1251638, 1251639, 1251640, 1251641, 1251642, 1251643, 1251644, 1251645, 1251646, 1251647, 1251648, 1251649, 1251650, 1251651, 1251652, 1251653, 1251654, 1251655, 1251656, 1251657, 1251658, 1251659, 1251660, 1251661, 1251662, 1251663, 1251664, 1251665, 1251666, 1251667, 1251668, 1251669, 1251670, 1251671, 1251672, 1251673, 1251674, 1251675, 1251676, 1251677, 1251678, 1251679, 1251680, 1251681, 1251682, 1251683, 1251684, 1251685, 1251686, 1251687, 1251688, 1251689, 1251690, 1251691, 1251692, 1251693, 1251694, 1251695, 1251696, 1251697, 1251698, 1251699, 1251700, 1251701, 1251702, 1251703, 1251704, 1251705, 1251706, 1251707, 1251708, 1251709, 1251710, 1251711, 1251712, 1251713, 1251714, 1251715, 1251716, 1251717, 1251718, 1251719, 1251720, 1251721, 1251722, 1251723, 1251724, 1251725, 1251726, 1251727, 1251728, 1251729, 1251730, 1251731, 1251732, 1251733, 1251734, 1251735, 1251736, 1251737, 1251738, 1251739, 1251740, 1251741, 1251742, 1251743, 1251744, 1251745, 1251746, 1251747, 1251748, 1251749, 1251750, 1251751, 1251752, 1251753, 1251754, 1251755, 1251756, 1251757, 1251758, 1251759, 1251760, 1251761, 1251762, 1251763, 1251764, 1251765, 1251766, 1251767, 1251768, 1251769, 1251770, 1251771, 1251772, 1251773, 1251774, 1251775, 1251776, 1251777, 1251778, 1251779, 1251780, 1251781, 1251782, 1251783, 1251784, 1251785, 1251786, 1251787, 1251788, 1251789, 1251790, 1251791, 1251792, 1251793, 1251794, 1251795, 1251796, 1251797, 1251798, 1251799, 1251800, 1251801, 1251802, 1251803, 1251804, 1251805, 1251806, 1251807, 1251808, 1251809, 1251810, 1251811, 1251812, 1251813, 1251814, 1251815, 1251816, 1251817, 1251818, 1251819, 1251820, 1251821, 1251822, 1251823, 1251824, 1251825, 1251826, 1251827, 1251828, 1251829, 1251830, 1251831, 1251832, 1251833, 1251834, 1251835, 1251836, 1251837, 1251838, 1251839, 1251840, 1251841, 1251842, 1251843, 1251844, 1251845, 1251846, 1251847, 1251848, 1251849, 1251850, 1251851, 1251852, 1251853, 1251854, 1251855, 1251856, 1251857, 1251858, 1251859, 1251860, 1251861, 1251862, 1251863, 1251864, 1251865, 1251866, 1251867, 1251868, 1251869, 1251870, 1251871, 1251872, 1251873, 1251874, 1251875, 1251876, 1251877, 1251878, 1251879, 1251880, 1251881, 1251882, 1251883, 1251884, 1251885, 1251886, 1251887, 1251888, 1251889, 1251890, 1251891, 1251892, 1251893, 1251894, 1251895, 1251896, 1251897, 1251898, 1251899, 1251900, 1251901, 1251902, 1251903, 1251904, 1251905, 1251906, 1251907, 1251908, 1251909, 1251910, 1251911, 1251912, 1251913, 1251914, 1251915, 1251916, 1251917, 1251918, 1251919, 1251920, 1251921, 1251922, 1251923, 1251924, 1251925, 1251926, 1251927, 1251928, 1251929, 1251930, 1251931, 1251932, 1251933, 1251934, 1251935, 1251936, 1251937, 1251938, 1251939, 1251940, 1251941, 1251942, 1251943, 1251944, 1251945, 1251946, 1251947, 1251948, 1251949, 1251950, 1251951, 1251952, 1251953, 1251954, 1251955, 1251956, 1251957, 1251958, 1251959, 1251960, 1251961, 1251962, 1251963, 1251964, 1251965, 1251966, 1251967, 1251968, 1251969, 1251970, 1251971, 1251972, 1251973, 1251974, 1251975, 1251976, 1251977, 1251978, 1251979, 1251980, 1251981, 1251982, 1251983, 1251984, 1251985, 1251986, 1251987, 1251988, 1251989, 1251990, 1251991, 1251992, 1251993, 1251994, 1251995, 1251996, 1251997, 1251998, 1251999, 1252000, 1252001, 1252002, 1252003, 1252004, 1252005, 1252006, 1252007, 1252008, 1252009, 1252010, 1252011, 1252012, 1252013, 1252014, 1252015, 1252016, 1252017, 1252018, 1252019, 1252020, 1252021, 1252022, 1252023, 1252024, 1252025, 1252026, 1252027, 1252028, 1252029, 1252030, 1252031, 1252032, 1252033, 1252034, 1252035, 1252036, 1252037, 1252038, 1252039, 1252040, 1252041, 1252042, 1252043, 1252044, 1252045, 1252046, 1252047, 1252048, 1252049, 1252050, 1252051, 1252052, 1252053, 1252054, 1252055, 1252056, 1252057, 1252058, 1252059, 1252060, 1252061, 1252062, 1252063, 1252064, 1252065, 1252066, 1252067, 1252068, 1252069, 1252070, 1252071, 1252072, 1252073, 1252074, 1252075, 1252076, 1252077, 1252078, 1252079, 1252080, 1252081, 1252082, 1252083, 1252084, 1252085, 1252086, 1252087, 1252088, 1252089, 1252090, 1252091, 1252092, 1252093, 1252094, 1252095, 1252096, 1252097, 1252098, 1252099, 1252100, 1252101, 1252102, 1252103, 1252104, 1252105, 1252106, 1252107, 1252108, 1252109, 1252110, 1252111, 1252112, 1252113, 1252114, 1252115, 1252116, 1252117, 1252118, 1252119, 1252120, 1252121, 1252122, 1252123, 1252124, 1252125, 1252126, 1252127, 1252128, 1252129, 1252130, 1252131, 1252132, 1252133, 1252134, 1252135, 1252136, 1252137, 1252138, 1252139, 1252140, 1252141, 1252142, 1252143, 1252144, 1252145, 1252146, 1252147, 1252148, 1252149, 1252150, 1252151, 1252152, 1252153, 1252154, 1252155, 1252156, 1252157, 1252158, 1252159, 1252160, 1252161, 1252162, 1252163, 1252164, 1252165, 1252166, 1252167, 1252168, 1252169, 1252170, 1252171, 1252172, 1252173, 1252174, 1252175, 1252176, 1252177, 1252178, 1252179, 1252180, 1252181, 1252182, 1252183, 1252184, 1252185, 1252186, 1252187, 1252188, 1252189, 1252190, 1252191, 1252192, 1252193, 1252194, 1252195, 1252196, 1252197, 1252198, 1252199, 1252200, 1252201, 1252202, 1252203, 1252204, 1252205, 1252206, 1252207, 1252208, 1252209, 1252210, 1252211, 1252212, 1252213, 1252214, 1252215, 1252216, 1252217, 1252218, 1252219, 1252220, 1252221, 1252222, 1252223, 1252224, 1252225, 1252226, 1252227, 1252228, 1252229, 1252230, 1252231, 1252232, 1252233, 1252234, 1252235, 1252236, 1252237, 1252238, 1252239, 1252240, 1252241, 1252242, 1252243, 1252244, 1252245, 1252246, 1252247, 1252248, 1252249, 1252250, 1252251, 1252252, 1252253, 1252254, 1252255, 1252256, 1252257, 1252258, 1252259, 1252260, 1252261, 1252262, 1252263, 1252264, 1252265, 1252266, 1252267, 1252268, 1252269, 1252270, 1252271, 1252272, 1252273, 1252274, 1252275, 1252276, 1252277, 1252278, 1252279, 1252280, 1252281, 1252282, 1252283, 1252284, 1252285, 1252286, 1252287, 1252288, 1252289, 1252290, 1252291, 1252292, 1252293, 1252294, 1252295, 1252296, 1252297, 1252298, 1252299, 1252300, 1252301, 1252302, 1252303, 1252304, 1252305, 1252306, 1252307, 1252308, 1252309, 1252310, 1252311, 1252312, 1252313, 1252314, 1252315, 1252316, 1252317, 1252318, 1252319, 1252320, 1252321, 1252322, 1252323, 1252324, 1252325, 1252326, 1252327, 1252328, 1252329, 1252330, 1252331, 1252332, 1252333, 1252334, 1252335, 1252336, 1252337, 1252338, 1252339, 1252340, 1252341, 1252342, 1252343, 1252344, 1252345, 1252346, 1252347, 1252348, 1252349, 1252350, 1252351, 1252352, 1252353, 1252354, 1252355, 1252356, 1252357, 1252358, 1252359, 1252360, 1252361, 1252362, 1252363, 1252364, 1252365, 1252366, 1252367, 1252368, 1252369, 1252370, 1252371, 1252372, 1252373, 1252374, 1252375, 1252376, 1252377, 1252378, 1252379, 1252380, 1252381, 1252382, 1252383, 1252384, 1252385, 1252386, 1252387, 1252388, 1252389, 1252390, 1252391, 1252392, 1252393, 1252394, 1252395, 1252396, 1252397, 1252398, 1252399, 1252400, 1252401, 1252402, 1252403, 1252404, 1252405, 1252406, 1252407, 1252408, 1252409, 1252410, 1252411, 1252412, 1252413, 1252414, 1252415, 1252416, 1252417, 1252418, 1252419, 1252420, 1252421, 1252422, 1252423, 1252424, 1252425, 1252426, 1252427, 1252428, 1252429, 1252430, 1252431, 1252432, 1252433, 1252434, 1252435, 1252436, 1252437, 1252438, 1252439, 1252440, 1252441, 1252442, 1252443, 1252444, 1252445, 1252446, 1252447, 1252448, 1252449, 1252450, 1252451, 1252452, 1252453, 1252454, 1252455, 1252456, 1252457, 1252458, 1252459, 1252460, 1252461, 1252462, 1252463, 1252464, 1252465, 1252466, 1252467, 1252468, 1252469, 1252470, 1252471, 1252472, 1252473, 1252474, 1252475, 1252476, 1252477, 1252478, 1252479, 125